

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：文元 礼

専攻分野：小児科学

指導教授：清水 直樹

主論文の題目：

Seroprevalence of IgA and IgM Antibodies to *Bordetella pertussis* in Healthy Japanese Donors: Assessment for the Serological Diagnosis of Pertussis

(日本の健常人における抗百日咳 IgA 抗体と抗 IgM 抗体の保有調査、ならびに百日咳の血清学的診断としての評価)

共著者：Nao Otsuka, Hajime Kamiya, Tomimasa Sunagawa, Keiko Tanaka-Taya, Kazunari Kamachi, Keigo Shibayama

緒言

百日咳はグラム陰性桿菌の *Bordetella pertussis* によって引き起こされ、特に乳幼児期で重症化しやすい重大な呼吸器感染症である。診断のための疫学的なサーベイランスとして多くの国で血清学的検査として抗 PT (pertussis toxin) IgG が用いられているが結果は各研究間で大きく異なる。日本ではこれまで臨床診断での届出が多かったが、2018年1月から全数報告となり、検査診断に基づくことが義務付けられた。そしてノバグノスト抗百日咳 IgA/IgM 検査が新規血清診断法として承認された。日本ではこの新規の血清診断法にてすでに報告が行われているが、国際的にもこの検査の知見は少ないため、本研究では日本の健常人におけるこの抗百日咳 IgA/IgM の抗体保有率の調査を行うこと

を目的とした。

方法・対象

対象は 2015 年から 2016 年に日本の国立感染症研究所の血清銀行から得た健常人の 460 検体を用いた。これは 1-60 歳までの年齢、性別、地理条件が均等でランダムに得られたもので説明と同意がとられたものである。この血清をノバグノスト百日咳 IgA/IgM キットを用いて ELISA 法で添付文書に従って測定を行なった。抗体価はノバグノスト単位 (NTU) を添付文書に従い算出して用いた。<8.5NTU を陰性、8.5~11.5NTU を判定保留、>11.5NTU を陽性とした。

なお本研究は国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査会(承認 846 号)で承認されたものである。統計はクラスカル=ウォリス検定を用いた。

結果

抗百日咳 IgA の抗体価は、年齢と弱い正の相関($r=0.27$)を認めた。一方で抗百日咳 IgM の抗体価は、年齢と弱い負の相関($r=-0.37$)を認めた。年齢別の分布を調べるために、5 歳毎の年齢で 12 グループに分類すると、抗百日咳 IgA では 1-5 歳の年齢群が他の 11 グループに比して平均が有意に低い抗体価を示した。また、46-50 歳のグループで最も高い抗体価を示し、1-5 歳の群の 3.8 倍平均値が高値を示した。抗百日咳 IgM では、1-5 歳のグループに比して 6-10 歳、11-15 歳、21-25 歳のグループは抗体価の平均が有意に高値を示した。抗体価の平均値は 11-15 歳のグループで最も高く 46-50 歳のグループがもっとも低かった。メーカーは IgA/IgM 両方のキットの併用を推奨しているが、IgA/IgM の抗体価に相関は認めなかった($r=0.07$)。また、NTU 判定値に基づく診断結果は抗百日咳 IgA では陽性が 4.1%、陽性もしくは判定保留が 7.6%であった。抗百日咳 IgM では陽性が 3.7%、陽性もしくは判定保留が 17.2%であっ

た。年齢群別にみると、抗百日咳 IgA は 46-50 歳の群で最も多く陽性もしくは判定保留が 17.7%であった。抗百日咳 IgM は 11-15 歳の群で最も多く、陽性もしくは判定保留が 38.5%であった。

考察

本研究では、健常人から得た 460 の血清サンプルの抗百日咳 IgA/IgM を測定した。抗百日咳 IgA は年齢と正の相関、抗百日咳 IgM は年齢と負の相関を示した。また抗百日咳 IgA は成人で高い抗体価の平均値を示し、高い陽性率と判定保留率を示した。抗百日咳 IgM では学童期で高い抗体価の平均値を示し、高い陽性率と判定保留率を示した。現在日本で抗 PT IgG のカットオフ値は 100 EU/ml とされている。この研究において 3-60 歳の日本の健常人での陽性率は 1.8%であった。以上のことがメーカーの設定した任意のカットオフ値を用いた場合、IgA や IgM は陽性率が抗 PT IgG よりも高く、なおかつ年齢による偏りも認めていたため、IgG/IgM のカットオフの変更も困難であると考えられた。以前の研究でも抗 PT IgG が IgA や IgM よりも高い診断精度を持つことが示されている。また、抗 PT と抗 FHA の混合抗原や、不活化百日咳抗原を用いることは診断精度を下げることも以前の研究で示唆されている。抗百日咳 IgA は抗 PT 抗原と抗 FHA 抗原の混合抗原が、また抗百日咳 IgM は不活化百日咳抗原が用いられており診断精度を低下させている原因と考えられる。抗百日咳 IgA は今回同時に測定した抗 PT IgG と相関($r=0.26$)があり、特に平均値が比較的高かった 41-46 歳の群ではより強い相関(0.67)があった。また、患者血清においては抗 PT IgG と IgA では強い相関関係があり、ワクチン免疫は IgG のみを増加させるという報告もある。このことから抗百日咳 IgA の抗体価が成人で高い理由は、百日咳菌の不顕性感染による上昇の可能性がある。抗百日咳 IgM が乳幼児期に抗体価が高い理由は不明である。ノバグノスト百日咳 IgA/IgM の追加の懸念点として任意で用いられる単位(NTU)があげられる。一般的に抗 PT や

抗 FHA には IU(国際単位)が用いられている。NTU から IU への変換は不可能であり、以前の研究などと比較することが困難である。結論として国内健常人における抗百日咳菌 IgA/IgM の抗体価は高値を示すことがあり、特に IgA では成人層、IgM では学童期の診断に用いる際には注意が必要である。また、本研究では国内健常人のみで評価されており、今後百日咳患者の抗百日咳 IgA/IgM の評価を行い知見を深めていく必要がある。